

氏名	中 村 泰 浩
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第4223号
学位授与年月日	平成14年12月26日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学 位 論 文 名	Transmitral Inflow Pattern Assessed by Doppler Echocardiography in Angiotensin II Type 1A Receptor Knockout Mice With Myocardial Infarction (アンジオテンシンIIタイプ1A受容体ノックアウトマウスの心筋梗塞モデル における左室流入波形の評価の研究：心エコー・ドプラ法を用いた検討)
論文審査委員	主 査 教 授 吉 川 純 一      副主査 教 授 岩 尾      洋 副主査 教 授 上 田 眞喜子

#### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】心筋梗塞後の心臓リモデリングは、アンジオテンシン受容体を介して作用するアンジオテンシンⅡの産生が関与していると考えられている。アンジオテンシンⅡタイプ1A (AT1A) 受容体ノックアウトマウスは遺伝子操作にて生まれながらにしてAT1A受容体がブロックされている状態であり、これらの小動物を使用した実験系はAT1A受容体の役割を解明するには有用である。今回、この小動物を用いて心筋梗塞モデルを作成した後、心臓リモデリングにおけるアンジオテンシン受容体の役割を心エコー・ドプラ法及びノーザンブロット法を用いて評価した。

【対象】生後16週のC57BL/6のワイルドタイプ (WT) マウスとアンジオテンシンⅡタイプ1A受容体ノックアウト (KO) マウスを使用した。

【方法】WTマウス、KOマウスの心筋梗塞モデルを作成し、4週後に心エコー・ドプラ法にて収縮能 (EF: ejection fraction) 及び拡張能 (E/A: peak E/A ratio、Dct: deceleration rate) を計測し検討した。又、AT1A受容体を介した情報伝達系と心臓リモデリングとの関連性をノーザンブロット法を用いて心筋のANP、BNP、collagen I、collagen IIIのmRNAの発現を検討した。

【結果】WTマウス、KOマウスの心筋梗塞モデルは共にコントロール群に比べて左室拡張末期径の拡大、EFの低下、左室流入波形のrestrictive変化を認めた。しかし、KOマウスの心筋梗塞モデルはWTマウスの心筋梗塞モデルに比べ左室拡張末期径の拡大、EFの低下が抑制されていた。同様に、左室流入波形のrestrictive変化も軽減が認められた。又、心筋のANP、BNP、collagen I、collagen III発現は心筋梗塞モデルで増加するものの、KOマウスの心筋梗塞モデルではその増加が抑制されていた。

【結語】アンジオテンシンⅡタイプ1A受容体ノックアウトマウスの心筋梗塞後の心臓リモデリング抑制が心エコー・ドプラ法及びノーザンブロット法により評価可能であり、AT1A受容体の重要な役割がこのモデルでも示唆された。

#### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心筋梗塞後の心臓リモデリングの進行は、心機能を低下し、予後を左右する重要な因子である。この心臓リモデリングにアンジオテンシンⅡが関与していると考えられている。アンジオテンシンⅡタイプ1A (AT1A) 受容体ノックアウトマウスは遺伝子操作にて生まれながらにしてAT1A受容体がブロックされて

いる状態であり、この小動物を使用した実験系はAT1A受容体の役割を解明するには有用である。

本研究は、AT1A受容体ノックアウトマウスの心臓リモデリングにおけるアンジオテンシン受容体の役割を心エコー・ドプラ法及びノーザンブロット法を用いて評価したものである。

本研究の対象としたのは、生後16週のC57BL/6のワイルドタイプ (WT) マウスとアンジオテンシン II タイプ1A受容体ノックアウト (KO) マウスである。WTマウス、KOマウスの心筋梗塞モデルを作成し、4週後に心エコー・ドプラ法にて収縮能 (EF: ejection fraction) 及び拡張能 (E/A: peak E/A ratio、Dct: deceleration rate) を計測し検討した。又、AT1A受容体を介した情報伝達系と心臓リモデリングとの関連性をノーザンブロット法を用いて心筋のANP、BNP、collagen I、collagen IIIのmRNA発現を検討した。結果は、WTマウス、KOマウスの心筋梗塞モデルは共にコントロール群に比べて左室拡張末期径の拡大、EFの低下、左室流入波形のrestrictive変化を認めた。しかし、KOマウスの心筋梗塞モデルはWTマウスの心筋梗塞モデルに比べ左室拡張末期径の拡大、EFの低下が抑制されていた。同様に、左室流入波形のrestrictive変化も軽減が認められた。又、心筋のANP、BNP、collagen I、collagen III発現は心筋梗塞モデルで増加するものの、KOマウスの心筋梗塞モデルではその増加が抑制されていた。

このように、本研究では、小動物であるAT1A受容体ノックアウトマウスの心筋梗塞後心臓リモデリングの進行抑制が心エコー・ドプラ法及びノーザンブロット法により評価可能であった。

よって、本研究は小動物での心筋梗塞モデル実験の確立および梗塞後心臓リモデリングにおけるアンジオテンシン受容体の役割解明に寄与しており、本研究者は、博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと認められた。